Ueber die

Wirkungen des wasserfreien Chlorals

nach Application auf die unverletzte äussere Haut

und die

Allgemeinwirkung starker Hautreize.

Inaugural-Dissertation

welche unter Zustimmung

der Hochlöblichen Medicinischen Facultät zu Marburg

zur

Erlangung der Doctorwürde

in der

Medicin, Chirurgie und Geburtshülfe

einreicht

Ludwig Schulz

aus Schwarzenfels.

Leipzig,

Druck von J. B. Hirschfeld.

1882.

Genehmigt durch Beschluss der Facultät vom 16. August 1882.

Roser, d. Z. Dekan.

In einer Reihe von Mittheilungen hat Brown-Séquard[1]) eigenthümliche nervöse Störungen beschrieben, welche bei verschiedenen Thieren (Meerschweinchen, Kaninchen, Katzen, Hunden) nach der Application von Chloroform, Chloral und Chloralhydrat auf die unverletzte äussere Haut zur Beobachtung gelangen und welche Brown-Séquard auf durch die Hautnerven vermittelte Reflexvorgänge zurückführen zu können meint. Die Möglichkeit des Zustandekommens der in Frage stehenden Erscheinungen (Somnolenz, Anästhesie, Parese, epileptiforme Convulsionen u. s. w.) auf dem Wege der einfachen Resorption der angewandten Stoffe (Chloroform) sucht Brown-Séquard durch Versuche auszuschliessen, bei welchen das Rückenmark der Versuchsthiere in der Höhe des 9. Dorsalwirbels transversal durchschnitten war. In den einschlägigen Versuchen erfolgte auf Application von Chloroform auf die Haut der Bauch- oder Lendengegend keine Wirkung, während von der Thoraxhaut aus dieselben Zustände hervorgerufen wurden, wie bei unverletzten Thieren. Abweichend von den Ergebnissen der Chloroformversuche beobachtete Brown-Séquard, dass die cutane Chloralapplication auch von solchen Hautstellen aus die in Frage stehenden Zustände hervorbringt, deren Nerven durch periphere oder Rückenmarksdurchschneidung vom Centrum abgetrennt sind.

In ähnlicher Weise hat neuerdings C. J. C. Müller[2]) die Entstehung der acutesten Form der Carbolsäure- und anderer Vergif-

---

1) Vergl. hierüber die Literaturangaben und das Referat im Archiv für experiment. Path. und Pharm. Bd. XV. S. 148.

2) Virchow's Archiv. Bd. 85. S. 236. 1881.

tungen auf Reflexvorgänge zurückzuführen versucht. Dieser Autor will eine acuteste Form der Carbolsäurevergiftung, wobei sich die Vergiftungserscheinungen spätestens 5 Minuten nach Application des Giftes einstellen und entweder rasch zum Tod oder in wenigen Stunden zur Genesung führen, von dem acuten und chronischen Carbolismus der Chirurgen unterschieden wissen. Bei dieser acutesten Phenolintoxication handelt es sich meistens um die Folgen bald interner, bald externer Anwendung stark concentrirter, resp. roher Carbolsäure, also eine mehr oder minder heftige locale Wirkung. Die Symptome dieser Vergiftung sind die eines hochgradigen Collapses mit Bewusstlosigkeit und Herzschwäche ohne gleichzeitige Temperaturherabsetzung. Der Verfasser hält nun diese Symptome nicht für resorptive Phenolwirkungen, sondern für reflectorische Erscheinungen, die Folgezustände der starken Localwirkung des Giftes auf den Applicationsort (Haut oder Magenschleimhaut). Derartige reflectorische Wirkungen werden längst bei verschiedenen Vergiftungen angenommen; es gehören hierher unter Anderen die Collapszustände im Initialstadium des acuten Sulfoxysmus. C. J. C. Müller meint aber, dass solche Reflexe nicht nur bei der acuten Phenolvergiftung und verschiedenen anderen Intoxicationen, insbesondere der Blausäurevergiftung, eine viel grössere Bedeutung haben, er entwickelt vielmehr noch eine ganz neue Theorie von der Physiologie dieser Reflexe, die er durch die Ergebnisse einiger neuer Versuchsreihen stützen zu können vermeint. Er experimentirte mit Phenol, Curare, Strychnin, Blausäure und Chlorkalium an Fröschen und Kaninchen. Die Gifte wurden entweder subcutan oder intern applicirt. Die Frage, ob die Wirkung eines dieser Stoffe eine resorptive oder reflectorische ist, wird zu entscheiden versucht durch Versuche an Thieren, bei denen entweder die abführenden Venen oder die zuführenden Hauptarterien einer Extremität vor der Vergiftung unterbunden werden. Die Application des Giftes findet dann immer unterhalb der Ligatur subcutan statt. Bei Fröschen werden auch die bekannten Massenligaturen mit Schonung der Nerven resp. Gefässe in Anwendung gezogen. Es stellt sich heraus, dass bei Curare und Strychnin die genannten Proceduren entweder eine bedeutende Verzögerung oder eine vollständige Vereitelung der Vergiftung bewirken, die demnach bei diesen beiden Stoffen eine rein resorptive ist. Blausäure, Phenol und Chlorkalium zeigen bei Fröschen einerseits und bei Kaninchen andererseits ein abweichendes Verhalten, insofern, als Blausäure bei dem Kaltblüter keine prägnanten reflectorischen Wirkungen erkennen lässt, während dieselben beim Warmblüter angeblich sogar das eigentliche Wesen

der Vergiftung ausmachen. Die reflectorischen Wirkungen treten dagegen bei Kaliumchlorid- und Phenolvergiftung auch am Kaltblüter deutlich hervor.

Was die vom Verfasser gelieferten thatsächlichen Angaben betrifft, so soll ihre Richtigkeit zunächst nicht in Frage gestellt werden. Unserer Meinung nach sind sie nicht ausreichend, um die von C. J. C. Müller daraus gezogenen Schlussfolgerungen zu stützen. Von dem Zustandekommen der reflectorischen Wirkung der Gifte hat sich der Autor eine sehr eigenthümliche Vorstellung gemacht. Da er der Meinung ist, sie durch seine Versuche bewiesen zu haben, so können wir nicht umhin, seinen Ideengang hier kurz zu kritisiren. Nach unseren bisherigen Anschauungen werden Reflexe durch die sensibeln Nerven vermittelt. Müller sieht sich zu der Annahme genöthigt, dass auch in den Arterienwänden reflexübertragende, centripetale Nerven verlaufen. In dem Falle, wo nach einer Arterienunterbindung die Wirkung eines unterhalb der Arterienligatur subcutan applicirten Giftes ausbleibt, soll man nun dies negative Ergebniss nicht auf Rechnung der unterbrochenen Blutcirculation und dadurch verhinderten Resorption des Giftes setzen, sondern auf die durch die Ligatur bedingte Unterbrechung der Nervenleitung im Arterienrohr zurückführen; denn die Vergiftung soll auch dann ausbleiben, wenn die Ligatur nachträglich wieder gelöst und die Circulation wieder hergestellt wird. Bei der centrifugalen Stromrichtung in den Arterien ist es nun zunächst klar, dass, falls das Blut einen Stoff enthält, der ein solches in den Arterien gelegenes centripetales Nervensystem reizt, immer die dem Herzen zunächst gelegenen Arterienstämme gereizt werden müssen. Es ist ferner klar, dass, wenn die Ligatur, z. B. der A. femoralis, wieder aufgehoben und die Circulation wieder in Gang gebracht wird, das unterhalb der Ligatur subcutan injicirte Gift durch den Lymphstrom in die Venen, von da ins rechte Herz u. s. w. und dann erst in den centrifugalen arteriellen Blutstrom gelangt, wo es trotz der an einer Stelle durch die Ligatur unterbrochenen hypothetischen Nervenleitung in der einen Arterie noch Arterien genug mit unversehrter Nervenleitung vorfinden müsste. Wenn daher wohl die Angaben C. J. C. Müller's keineswegs geeignet sind, unsere Anschauungen über das Zustandekommen der von ihm berücksichtigten Vergiftungen zu erschüttern, so erschien es wünschenswerth, die von Brown-Séquard angestellten Experimente zu wiederholen und festzustellen, ob in der That durch energische Hautreize erheblichere central-nervöse Erscheinungen hervorgerufen werden können. Ich acceptirte daher den Vorschlag meines hochverehrten

Lehrers, des Herrn Prof. Dr. Boehm, über diese Frage einige Versuchsreihen anzustellen, und bin dabei nach folgendem Plane verfahren.

Zunächst sollten die von Brown-Séquard mit Chloroform und Chloral angestellten Versuche wiederholt werden. Da es von vornherein im höchsten Grade unwahrscheinlich ist, dass verschiedene chemische Substanzen auf die Endigungen der hier lediglich in Frage kommenden sensibeln Nerven der Haut eine specifische, verschiedene Wirkung ausüben, so lag die Vermuthung sehr nahe, dass die von Brown-Séquard beschriebenen Erscheinungen, falls sie wirklich auf dem Wege des Reflexes zu Stande kommen, nicht nur durch Chloral und Chloroform, sondern auch durch andere stark hautreizende Substanzen hervorgerufen werden können. Es schien zweckmässig, solche Verbindungen nach dieser Richtung hin zu prüfen, welchen neben starken localen Wirkungen keine ausgesprochenen resorptiven Allgemeinwirkungen zukommen. Ich habe solche Versuche mit Salpetersäure, Essigsäure und Ameisensäure angestellt. Für den Fall, dass sich nach cutaner Application dieser Verbindungen dieselben oder ähnliche Erscheinungen einstellten, wie sie Brown-Séquard nach Anwendung von Chloroform- und Chloral erfolgen sah, konnte man wohl kaum mehr an der reflectorischen Natur derselben zweifeln.

Besonderer Nachdruck musste bei allen diesen Versuchen auf den Zeitpunkt des Eintrittes der Vergiftungserscheinungen gelegt werden. Dass Chloroform von der Haut aus zur Resorption gelangt, ist längst bekannt. Ausserdem liegt eine erhebliche Fehlerquelle bei Versuchen mit diesem Stoff in dem Umstand, dass bei Application grösserer Mengen davon auf die Haut unvermeidlich auch reichliche Mengen von Chloroformdämpfen in die Luftwege des Thieres gelangen. Man wäre daher nur dann einigermaassen berechtigt, die auftretenden Wirkungen als reflectorische zu deuten, wenn sie entweder momentan nach der Application auf die Haut einträten, oder aber in den einzelnen Symptomen auffallend von den bekannten Resorptionswirkungen des Chloroforms verschieden wären.

Bei den Versuchen mit Chloral resp. Chloralhydrat musste zunächst auf dieselben Punkte Rücksicht genommen werden. Ausserdem aber stand uns hier der Weg offen, die applicirte Substanz für den Fall stattgehabter Resorption als Urochloralsäure im Harn aufzusuchen. Nach dieser Richtung habe ich eingehende Untersuchungen an Kaninchen und Hunden angestellt. Es erschien endlich geboten, auch die Einwirkung der betreffenden Hautreize auf den Circulationsapparat genauer zu untersuchen.

Es ist bekannt, dass für gewöhnlich elektrische centripetale Reizung sensibler Nervenstämme bei curarisirten Thieren sofort durch reflectorische Uebertragung des Reizes auf die Gefässnerven Blutdrucksteigerung hervorruft. Die Untersuchungen von P. Grützner und R. Heidenhain[1]) haben nun das unerwartete Resultat ergeben, dass die Reizung der sensibeln Hautnerven in ihren Wirkungen keineswegs in allen Punkten mit den Wirkungen der Reizung der Nervenstämme übereinstimmt. Es zeigte sich, dass intensive schmerzhafte Reizung der Haut durch Aetzung mit Senfspiritus, mit concentrirter Salpeter- oder Schwefelsäure, Verbrennen durch das Ferrum candens, durch auftropfenden brennenden Siegelack u. s. w. in der Mehrzahl der Fälle nicht die mindeste Blutdruckveränderung hervorruft, während andererseits ganz geringfügige Hautreize, wie z. B. Anblasen der Haut oder leichte Berührungen, sofort eine hochgradige Blutdrucksteigerung bewirken. Ich benutzte die Gelegenheit, diese Beobachtungen auch mit Chloral zu wiederholen. Endlich wollte ich mich auch davon überzeugen, ob Application der in Rede stehenden Substanzen auf die Magenschleimhaut irgend welche erhebliche reflectorische Effecte auf die Blutcirculation zur Folge hat.

---

1. Versuche mit Chloroform.

Die Versuche wurden in der Weise angestellt, dass ich das Chloroform mit Hülfe eines kleinen Glascylinders, welcher über der vorher abgeschorenen Bauchhaut des von einem Diener gehaltenen Thieres umgestürzt wurde, möglichst rasch auf der Haut vertheilte.

1. Versuch.

26. April. Einem Kaninchen werden 8 C.-Ctm. Chloroform in der Ausdehnung von 5 Quadratcentimeter in die Bauchhaut eingerieben. Es tritt keine Veränderung in dem Befinden des Thieres auf.

2. Versuch.

27. April. 5 C.-Ctm. Chloroform werden einem Meerschweinchen auf den Bauch applicirt. Nichts Besonderes bemerkbar.

3. Versuch.

29. April. Einem Meerschweinchen werden 10 C.-Ctm. Chloroform auf Thorax und Bauch applicirt. Etwas Dyspnoe, sonst keine Wirkung.

4. Versuch.

30. April. 15 C.-Ctm. Chloroform werden einem Kaninchen auf Thorax und Bauch langsam eingerieben. Bald darauf Schmerzensäusse-

1) Pflüger's Archiv. Bd. XVI. S. 54. 1878.

rungen. Nach 20 Minuten Hin- und Hertaumeln. Nach 40 Minuten ist der Zustand des Thieres gebessert und nach 60 Minuten sind ungewöhnliche Symptome gänzlich geschwunden.

5. Versuch.

11. August. Einem Kaninchen werden 20 C.-Ctm. Chloroform in der Ausdehnung eines Vierecks von 12 Ctm. Länge und 6 Ctm. Breite auf den Bauch gerieben. Nach der Application läuft das Thier munter im Zimmer umher. Nach 5 Minuten keine Wirkung. Nach 10 Minuten setzt sich das Kaninchen still hin. Nach 15 Minuten ist das Thier ganz munter.

Die vorstehenden Versuche zeigen, dass Chloroformapplication auf die Haut von Kaninchen und Meerschweinchen auch in recht erheblichen Mengen in der Regel keine Störungen im Befinden der Thiere hervorruft. Von den von Brown-Séquard beschriebenen eigenthümlichen nervösen Zufällen konnte ich nichts beobachten. Dass mitunter Andeutungen von Benommenheit und Schwäche, Taumeln u. s. w. zur Beobachtung gelangen, darf wohl ohne Weiteres auf die unvermeidliche Inhalation von Chloroformdämpfen bezogen werden.

2. Versuche mit Chloral.

Das zu den Versuchen verwendete Präparat, von Kahlbaum in Berlin bezogen, stellte eine farblose Flüssigkeit dar, welche an der Luft erstickende Dämpfe entwickelte. Es wurden bei den Kaninchen und in einem Fall beim Meerschweinchen in derselben Weise, wie das Chloroform, Quantitäten bis zu 2,5 C.-Ctm. in die abgeschorene Haut des Bauches oder der Lendengegend eingerieben. Ich lasse im Nachstehenden die einschlägigen Versuchsprotokolle folgen.

1. Versuch.

19. April. Einem erwachsenen Meerschweinchen wurde auf die Bauchhaut 1 C.-Ctm. Chloral in der Grösse eines Fünfmarkstückes eingerieben.

Nach 5 Minuten bleibt das Thier auf dem Rücken liegen, streckt alle Viere von sich, zeigt aber noch deutlichen Cornealreflex, der jedoch bald bedeutend abnimmt.

Nach 20 Minuten werden die Athemzüge sehr unregelmässig. Ihre Zahl schwankt zwischen 46 und 36 in der Minute.

Nach 25 Minuten entschiedene Abnahme der Reflexbewegungen.

Nach 30 Minuten ist die Zahl der Athemzüge auf 28 in der Minute gesunken. Auf Druck entleert sich ein scheinbar durch Blut verfärbter Harn.

Nach 45 Minuten beträgt die Zahl der Athemzüge 16; die Herzaction wird langsamer. Temperatur (per anum gemessen) 33,5 ° C.

Nach 55 Minuten sind die Reflexbewegungen nur noch sehr gering. Die Dyspnoe nimmt zu. Temperatur 32,0 ° C.

Nach 60 Minuten 12 Athemzüge. Pupillen weit. Temperatur 31,5 ° C.

Nach 75 Minuten stirbt das Thier.

Section: An der Stelle, an welcher das Chloral applicirt wurde, sieht man die Haut durch beginnende Adhäsionen mit der auf sie folgenden Muskelschicht verbunden, ebenso sind die einzelnen Muskelschichten unter sich stark adhärent. Die ganze Partie zeigt bedeutende Gefässinjection und Infiltration des Gewebes. Die oberflächliche Muskelschicht ist injicirt und ödematös. Das ausgeschnittene Hautstück riecht nach Chloral. — Der Harn ist schmutzig rothbraun gefärbt, Blutkörperchen sind jedoch in ihm nicht nachzuweisen.

2. Versuch.

20. April. Einem erwachsenen männlichen Kaninchen wurde um 10½ Uhr 1 C.-Ctm. Chloral auf die Bauchhaut applicirt. Respirationsfrequenz um diese Zeit 100, Temperatur 37.

11 h 10 m Es treten Lähmungserscheinungen auf. Das Thier liegt auf der Seite. Temperatur 37. Respiration 44. Starkes Kollern im Leib. Einzelne Muskelpartien zittern.

11 h 30 m Respiration 36. Temperatur 36,5.

12 h 30 m Respiration 32. Temperatur 35,5.

1 h — m Respiration 40. Temperatur 36,0.

2 h — m Die Lähmungserscheinungen sind geringer. Das Thier legt sich nicht mehr auf die Seite.

4 h — m Das Kaninchen liegt wieder ruhig auf dem Rücken.

5 h — m Zu Zeiten ist das Thier ganz munter, dann wieder somnolent. Die bestrichene Stelle riecht deutlich nach Chloral. Respiration 44. Temperatur 36,5.

Am Morgen des folgenden Tages hat sich das Kaninchen erholt. Die betreffende Hautstelle riecht nach Chloral.

3. Versuch.

21. April. Einem Kaninchen werden in der Ausdehnung eines Vierecks von 7 Ctm. Länge und 5 Ctm. Breite 9 h. 40 m. 2 C.-Ctm. Chloral auf die geschorene Bauchhaut applicirt. Temperatur um diese Zeit 38,5. Respiration 120.

9 h 45 m Es treten besonders an den hinteren Extremitäten Lähmungserscheinungen auf.

9 h 55 m Das Thier bleibt auf dem Rücken liegen. Zunehmende Dyspnoe. Temperatur 38,0. Respiration 62.

10 h 10 m Die Reflexe sind schwächer. Auffallender Nystagmus. Die Conjunctiva ist sehr hyperämisch geworden. Ausgesprochene Lähmungserscheinungen. Temperatur 36,3.

10 h 30 m Sehr unregelmässige Action des Herzens und der Respiration.

11 h — m Temperatur 32,8. Respiration 23.

11 h 30 m Tiefe Inspirationen, kurz abgesetzte Exspirationen. Temperatur 31,1. Respiration 18.

12 h 30 m Temperatur 28,6. Respiration 8.

12 h 50 m Tod.

Section: Unter dem betreffenden Bauchhautstück starke Röthung. Im Hautmuskel einige hämorrhagische Stellen. Haut- und Bauchmuskeln ziemlich fest miteinander verwachsen. Alle Gefässe an dieser Stelle stark gefüllt; man sieht ein Netz grösserer Venen mit derben Blutgerinnseln verstopft, während in der Umgebung alle Venen frei sind. Herz stark gefüllt. Die Lunge hat ein gefleckes Aussehen. Alle serösen Höhlen sehr feucht. Im Pericard einige Tropfen klarer Flüssigkeit. Die Nieren hyperämisch, ebenso die übrigen Unterleibsorgane. Das Blut in den grossen Gefässen ist nicht geronnen. Es hat dunkel-kirschrothe Farbe. — Muskelveränderungen sind mikroskopisch an den betreffenden Stellen der Bauchwand nicht nachzuweisen. Urin: Er ist von dunkel mahagonibrauner Farbe, hat gallertige Consistenz und ist trübe. Reaction stark alkalisch. Mikroskopisch sind zahlreiche granulirte Cylinder zu sehen, die die Farbe des Blutfarbstoffes haben und häufig Epithel aus den Harnkanälchen deutlich erkennen lassen. Freie Epithelzellen. Rothe Blutkörperchen sind mit Sicherheit nicht zu constatiren. Viele Krystalle von phosphorsaurer Ammoniakmagnesia. Der Urin enthält Eiweiss; schwefelsaures Kupferoxyd wird in Lösung gehalten, aber nicht reducirt. — In den geraden Harnkanälchen sieht man bei mikroskopischer Untersuchung der Nieren mehrfach Cylinder.

4. Versuch.

16. Mai. In einer Ausdehnung von 3 Ctm. im Quadrat werden einem Kaninchen auf die geschorene Bauchhaut 2 C.-Ctm. Chloral eingerieben (9 h. 30 m.).

9 h 50 m Lähmungserscheinungen an den Extremitäten.
10 h — m Das Thier taumelt im Kasten hin und her.
10 h 20 m Es bleibt auf dem Rücken liegen.
11 h — m Tiefe Narkose. Nystagmus (das Auge wird in verschiedener Axendrehung bewegt).
11 h 30 m Keine Reflexbewegungen mehr. Zittern der Vorderpfoten. Der Nystagmus schwindet. Ab und zu erzittert der ganze Körper.
12 h — m Das Kaninchen fühlt sich kalt an. Pupille unregelmässig.
2 h — m Tod.

Section; Die Haut und Musculatur an der bestrichenen Stelle wie bei früheren Befunden stark ödematös. Die Gefässe mit Blut überfüllt. Adhäsionen. Urin: Er ist ziemlich klar. Einige Sedimente. Spärliche Cylinder.

5. Versuch.

16. Juni. Einem Kaninchen werden 10 h. 10 m. auf die geschorene Bauchhaut 2,5 C.-Ctm. Chloral applicirt.

10 h 20 m Rasch zunehmende Lähmungserscheinungen.
10 h 35 m Reflexe noch schwach vorhanden. Kollern im Leibe. Allgemeine Lähmung.
10 h 55 m Es tritt Nystagmus auf.
12 h 30 m Sehr seltene Athemzüge. Keine Reflexe mehr.
12 h 45 m Tod. Sectionsbefund wie früher.

Aus diesen Versuchen ergibt sich, dass nach Application von 1—2,5 C.-Ctm. Chloral auf die unverletzte Haut bei Kaninchen resp. Meerschweinchen in 5—10 Minuten die Erscheinungen einer je nach der Dosis mehr oder weniger tiefen Narkose auftreten. Das Symptomenbild stimmt in allen Einzelheiten mit der nach innerer Darreichung von Chloralhydrat auftretenden Vergiftung überein und besteht in zunächst wahrzunehmender Unsicherheit der Bewegungen, Schwäche der hinteren Extremitäten, sich nach Verlauf von 30 bis 60 Minuten allmählich ausbildender vollständiger Paralyse und Anästhesie. Auf der Höhe der Wirkung trat in der Regel charakteristischer Nystagmus ein. Respiration und Herzthätigkeit zeigten eine stetige Abnahme. Die Temperatur sank nach und nach. Irgendwelche erhebliche Abweichungen von diesem der acuten Chloralhydratvergiftung entsprechenden Bilde kamen mir nicht zur Beobachtung. Die Thiere gingen in der Regel nach Application von über 2 C.-Ctm. Chloral unter komatösen Erscheinungen durch Respirationslähmung zu Grunde. Nach Anwendung kleinerer Dosen sah ich nach einiger Zeit vollständige Erholung eintreten. Es erscheint mir besonders bemerkenswerth, dass die Symptome ohne Ausnahme einen progressiven Charakter darboten, niemals plötzlich mit einem Schlag sich in voller Intensität zeigten, wie es wohl zu erwarten wäre, wenn man es mit reflectorischen Vorgängen zu thun hätte. Dass das Chloral an der Applicationsstelle intensive Reizungserscheinungen hervorruft, die zunächst wohl durch die durch das Chloral verursachte Wasserentziehung aus den Geweben und die eiweisscoagulirende Wirkung der Substanz bedingt sind, ergibt sich aus den Sectionsbefunden. Mehrmals konnte ich auch dem Bezirk der Chloralapplication entsprechend in den grösseren Venen der Bauchhaut Gerinnselbildungen constatiren und auch auf der Innenfläche der Bauchwand unverkennbaren Chloralgeruch nachweisen. Alles das spricht dafür, dass das Chloral rasch durch die verschiedenen Schichten der Gewebe hindurch diffundirt und sich dabei durch Wasseraufnahme in Chloralhydrat umwandelt, als welches die Substanz schliesslich die beschriebenen central-nervösen Allgemeinwirkungen entfaltet. Als nicht zu dem Bilde der Chloralhydratvergiftung gehörig darf wohl die mehrmals beobachtete Veränderung der Nieren und Hämoglobinurie bezeichnet werden. Dieselbe tritt indessen keineswegs constant auf, findet sich ausserdem, wie später gezeigt werden wird, auch bei der cutanen Application von Ameisensäure und dürfte wohl sich einfach dadurch erklären, dass die betreffenden Substanzen durch Diffusion in die Blutgefässe gelangen, dort Auflösung von Blutfarbstoff und Zerstörung der Blut-

körperchen verursachen. Unter den beschriebenen Erscheinungen findet sich nichts, was uns zur Annahme reflectorischer Wirkungen veranlassen könnte. Alles — progressiver Verlauf, vollständige Uebereinstimmung der Symptome mit denen der resorptiven Chloralhydratvergiftung — spricht dafür, dass auch nach der cutanen Application von wasserfreiem Chloral auf dem Wege der Resorption und Hydratbildung eine einfache Chloralhydratintoxication entsteht. Einen weiteren Beleg dafür bieten auch die von mir angestellten Blutdruckversuche. Während im Momente der Application des Chlorals auf die Haut sowohl bei curarisirten als auch bei nicht curarisirten Thieren keinerlei Veränderungen der normalen Blutdruckcurve bemerkbar waren, gab sich im weiteren Verlauf die allmähliche Entwicklung der Chloralhydratvergiftung durch stetiges Sinken des Blutdrucks deutlich zu erkennen. Diese Beobachtungen bestätigen also auch das von Grützner und Heidenhain angegebene Verhalten des Blutdrucks bei Application energischer Hautreize, und ich kann hinzufügen, dass auch bei meinen Versuchen an curarisirten Thieren der Blutdruck, der durch die starke Irritation der Haut durch Chloral nicht im mindesten beeinflusst wurde, durch Aufblasen auf die Bauchhaut sofort mit einer bedeutenden Steigerung reagirte. Um mich vollends zu vergewissern, dass das Chloral, von der Haut aus resorbirt, als Chloralhydrat zur Wirkung gelangt, habe ich nun den Harn der Versuchsthiere auf Urochloralsäure untersucht. Der Harn von Kaninchen liess die Anwesenheit dieser Substanz schon kurze Zeit (ca. 1 Stunde) nach der Application des Chlorals auf die Haut erkennen, indem er alkalische Kupferoxydlösung zu Oxydulhydrat reducirte. Doch sind die bei Kaninchenversuchen erhaltenen Harnmengen zu geringfügig, um den vorwurfsfreien Nachweis der Urochloralsäure im Harn zu führen. Ich stellte daher zu diesem Zweck Versuche an Hunden an, welchen Chloral an aufeinander folgenden Tagen wiederholt auf die Haut applicirt wurde. Den Harn sammelte ich behufs Reindarstellung der eventuell anwesenden Urochloralsäure. Aus diesen Versuchen, deren Protokolle ich nachstehend mittheile, ergibt sich zunächst in Uebereinstimmung mit den Kaninchenexperimenten die allgemein-narkotische Wirkung der cutanen Chloralapplication. Auch hier kann, wie aus dem Versuch vom 16. Juni erhellt, durch Anwendung grösserer Mengen eine tödtlich verlaufende Chloralhydratvergiftung erzeugt werden, ohne dass Erscheinungen aufträten, die als reflectorische Wirkungen zu deuten wären. — Bei diesen Versuchen hatte ich Gelegenheit, zu beobachten, dass die häufig wiederholte Einreibung von Chloral in die Haut mit der Zeit eine ekzema-

töse Entzündung zur Folge hat, die dann natürlich die Fortsetzung der Versuche an demselben Thier unmöglich macht. Um dem etwaigen Einwurf zu begegnen, dass der Hund das auf die Haut applicirte Chloral auflecken und so eine erheblichere Resorption von Chloralhydrat vom Magen aus zu Stande kommen könnte, habe ich das Thier nach der Application auf die Haut leicht gefesselt eine Stunde lang in der Rückenlage erhalten, kann indessen die Versicherung hinzufügen, dass auch ohne diese Vorsichtsmaassregel der Hund niemals ins Gewicht fallende Chloralmengen aufgeleckt hat, wovon ihn offenbar Geschmack und Geruch des Körpers wirksam fern hielten.

---

1. Versuch.

10. Juni. Einem erwachsenen weiblichen Hund von mittlerer Grösse werden in die Lendengegend 3 C.-Ctm. Chloral eingerieben, nachdem hier die Haare abgeschoren waren. Der alsbald gelassene Urin enthielt weder Eiweiss noch Zucker.

11. Juni. Auf dieselbe Stelle werden 3 C.-Ctm. Chloral gerieben.

12. Juni. Es werden 5 C.-Ctm. Chloral applicirt. Bei der Application (10 h.) Schmerzensäusserungen. Das Thier wird bald schläfrig. Nachmittags 3 h. werden auf dieselbe Stelle wie am Morgen weitere 5 C.-Ctm. eingerieben. Der Hund ist nach 10 Minuten somnolent, nach 40 Minuten gelähmt; nach 50 Minuten taumelt er wie ein Trunkener im Kasten umher. Nach 2 Stunden erholt sich das Thier wieder.

13. Juni. Es werden 8—10 C.-Ctm. Chloral eingerieben (9 h. 35 m.).

9 h 45 m Das Thier legt sich hin.
9 h 55 m Es geberdet sich wie trunken. Besonders schwach erscheinen die hinteren Extremitäten.
10 h 40 m Klägliches Winseln. Die Lähmungserscheinungen lassen nach.
11 h 10 m Das Thier schläft ein.
1 h — m Es wird munter und bleibt so am ganzen Nachmittag.

14. Juni. 9 h. 20 m. werden handgross 10 C.-Ctm. Chloral auf die linke Seite des Rückens eingerieben. Der Hund legt sich sofort ruhig hin.

9 h 30 m Er rennt im Kasten herum.
10 h — m Grosse Unruhe.
10 h 15 m Schlafsucht.
10 h 30 m Er schläft fest.
11 h 20 m Wird wieder munter. Schwäche in den Beinen. Nachmittags hat er sich wieder erholt.

15. Juni. 12 h. Mittags werden dem Hund auf der Stelle von gestern 12 C.-Ctm. Chloral applicirt. Ueber Mittag und Nachmittag ist er schläfrig und wird gegen Abend wieder munter.

16. Juni. Auf den Bauch werden demselben Hund beiderseits vom Rippenbogen abwärts bis zur Nieren- und Nabelgegend um 11 h. 30 m. erst 10, dann noch 5 C.-Ctm. Chloral gerieben.

11 h 40 m Das Thier schläft ein.
11 h 45 m Starke Brechbewegungen. Dyspnoe.

12 h — m Tiefe Narkose. Keine Reflexe.
12 h 30 m Sehr langsames Athmen.
1 h 20 m Tod.

Section: An den bestrichenen Stellen starkes Oedem und Hyperämie der Gefässe. — Sonst im Allgemeinen normale Befunde.

2. Versuch.

22. Juni. Einem mittelgrossen erwachsenen Hunde werden 10 h. 15 m. 5 C.-Ctm. Chloral auf den Bauch gerieben und nach 5 Minuten nochmals 3 C.-Ctm.
10 h 45 m Das Thier taumelt. Schwäche in den Beinen.
11 h 40 m Es schläft.
2 h — m Nachmittags. Wieder munter.

23. Juni. In die Lendengegend bekommt der Hund 8 C.-Ctm. Chloral gerieben. Symptome ungefähr wie gestern.

24. Juni. Handflächengross werden auf den Bauch langsam 8 C.-Ctm. Chloral eingerieben. Das Thier bleibt eine Stunde aufgeschnallt. Nachdem es befreit ist, fällt es in tiefen Schlaf. Erbrechen zuvor. Nachmittags hat es sich erholt.

28. Juni. Auf den Thorax (Richtung des Sternums) werden 8 C.-Ctm. Chloral applicirt. Symptome wie früher. Mittags hat der Hund sich ziemlich erholt.

NB! An der Bauchhaut sind ekzematöse Veränderungen und Abschülferungen der Epidermis bemerkbar. Stellenweise sieht man Bläschen mit gelblichem Inhalt, der sich unter dem Mikroskop als aus Eiterkörperchen bestehend erweist. Das Thier ist an dieser Stelle sehr empfindlich.

30. Juni. Auf den Thorax werden 6 C.-Ctm. Chloral eingerieben. Aehnliche Erscheinungen der Narkose wie früher.

Zur Untersuchung des Harns auf Urochloralsäure wurde derselbe von fünf aufeinander folgenden Versuchstagen gesammelt, während welcher Zeit auf verschiedene Stellen des Bauches, des Thorax und der Lendengegend im Ganzen ca. 35 C.-Ctm. Chloral eingerieben worden waren. Bei der Darstellung wurde nach der von Herrn Prof. Külz angegebenen Methode folgendermaassen verfahren:

Der zum dünnen Syrup eingedampfte Harn wurde mit einem Gemisch von 600 Aether, 300 Alkohol (96°), 15 Wasser und 15 concentrirter Schwefelsäure wiederholt ausgeschüttelt, von den gesammelten Schüttelflüssigkeiten der Aether durch Destillation entfernt, der Rückstand mit Barytwasser neutralisirt, dann der Alkohol verjagt und die wässerige Lösung erst mit Bleizucker, dann mit Bleiessig ausgefällt. Die gesammelten, gut ausgewaschenen Bleiessigniederschläge werden mit Schwefelwasserstoff zerlegt, das Filtrat vom Schwefelblei wieder mit Baryt neutralisirt und das in Lösung befindliche urochloralsaure Baryum durch schwefelsaures Natron in

urochloralsaures Natron übergeführt. Das Filtrat vom ausgeschiedenen schwefelsauren Baryt wird auf dem Wasserbad bis zur beginnenden Krystallisation eingedampft, der Rückstand hierauf mit starkem Alkohol extrahirt. Aus dem alkoholischen Extract wird das reine urochloralsaure Natron durch Fällen mittelst Aether erhalten. Wir erhielten auf diese Weise ca. 6 Grm. reines urochloralsaures Natron, welches aus den charakteristischen, perlmutterglänzenden quadratischen Tafeln bestand, die Ebene des polarisirten Lichtes nach links drehte und alkalische Kupferoxydlösung reducirte. Herr Prof. Külz hatte die Güte, behufs völliger Identification die Elementaranalyse des Präparats vorzunehmen, deren Ergebnisse ich mit seiner Genehmigung nachstehend mittheile.

Das Salz wurde bei 105—107° getrocknet und mit chromsaurem Blei verbrannt.

I. 0,2593 Grm. gaben:
0,2590 = CO_2, entsprechend 27,24 pCt. C,
0,0879 = H_2O, = 3,77 = H,
0,0424 = NaCl, = 6,43 = Na.

II. 0,2150 = gaben:
0,2131 = CO_2, = 27,03 = C,
0,0727 = H_2O, = 3,76 = H.

III. 0,2629 = gaben:
0,2615 = CO_2, = 27,13 = C,
0,0879 = H_2O, = 3,71 = H,
0,0452 = NaCl = 6,76 = Na.

IV. 0,2806 = gaben:
0,0474 = NaCl, = 6,64 = Na.

$C_8H_{12}NaCl_3O_7$
verlangt:
C 27,47
H 3,43
Na 6,58
gefunden:

	I.	II.	III.	IV.
C	27,24	27,03	27,13	—
H	3,77	3,76	3,71	—
Na	6,43	—	6,76	6,64

Es unterliegt somit keinem Zweifel, dass nach der Application von Chloral auf die Haut Urochloralsäure im Harn in grösseren Mengen auftritt, und es liegt demnach auch von dieser Seite kein Grund vor, die Resorption von Chloral von der Haut aus im mindesten zu bezweifeln. Bei der Darstellung der Urochloralsäure konnte zunächst auf die quantitativen Verhältnisse wenig Rücksicht genommen werden. Es wäre wohl möglich gewesen, aus dem Harn des

betreffenden Hundes durch weitere Behandlung noch grössere Mengen des urochloralsauren Salzes zu erhalten.

Schliesslich erübrigt mir noch eine kurze Bemerkung über die Wirkung der Application von Chloral auf die Magenschleimhaut. Der betreffende Versuch wurde an einer curarisirten Katze in der Weise angestellt, dass das Chloral durch ein in den Oesophagus eingebundenes, rechtwinkelig gebogenes Trichterrohr in den Magen eingegossen wurde, während ich gleichzeitig den Blutdruck am Kymographion aufzeichnen liess. Auch hier war, trotzdem, wie nachher die Section ergab, die Magenschleimhaut in ihrer ganzen Ausdehnung von dem Chloral verändert war, nichts von reflectorischen Erscheinungen am Circulationsapparat wahrzunehmen, weshalb ich auch von einer weiteren Wiederholung dieser Versuche abgestanden habe.

Da Brown-Séquard angibt, auch nach Einreibung von Chloralhydratlösung deutliche, wenn auch schwächere reflectorische Erscheinungen wahrgenommen zu haben, so habe ich auch in dieser Richtung einen Versuch angestellt. Es wurden einem mittelgrossen Hunde 10 Grm. Chloralhydrat (in 10 C.-Ctm. Wasser gelöst) langsam in die Bauchhaut eingerieben. Sowohl unmittelbar nach der Einreibung als auch im Verlauf des Tages war an dem Thier nichts wahrzunehmen, was auf eine reflectorische oder resorptive Wirkung des Chloralhydrats hätte schliessen lassen.

---

3. Versuche mit Säuren.

Ich habe ferner über das Ergebniss der Versuche zu berichten, bei welchen ich Salpetersäure, Eisessig oder Ameisensäure von 1,20 spec. Gew. auf die Bauchhaut von Kaninchen applicirte. Auch folgen zunächst die einschlägigen Versuchsprotokolle.

1. Versuch.

24. April. Einem Kaninchen werden auf die Bauchhaut in einer Ausdehnung von der Grösse eines Fünfmarkstückes 2 C.-Ctm. reine Salpetersäure eingerieben. Es bildet sich alsbald ein Brandschorf. Sonst keine wesentlichen Erscheinungen.

2. Versuch.

1. Mai. 3 C.-Ctm. Acid. acet. glaciale werden einem Kaninchen etwas über thalergross auf die Bauchhaut gerieben und nach 10 Minuten nochmals 10 C.-Ctm. derselben Flüssigkeit auf den Rücken. Keine Wirkung. — In der folgenden Nacht stirbt das Thier.

3. Versuch.

3. Juli. 10½ Uhr Vormittags werden einem halbwüchsigen Kaninchen 3 C.-Ctm. Ameisensäure auf die geschorene Bauchhaut eingerieben.

Baldige Schmerzensäusserungen. Bis 12½ Uhr keine auffallenden Veränderungen. — Zwischen 1 und 2 Uhr Nachmittags stirbt das Thier.

Section: Bei der äusseren Inspection fällt das sehr stark aufgetriebene und gespannte Abdomen auf. An den Thoraxorganen nichts Pathologisches. Die Haut an der Applicationsstelle ist noch feucht; an den Grenzen gegen die intact gelassene Haut grosse Brüchigkeit. In den Gefässen Gerinnsel. Bei Eröffnung des Abdomens entwickelt sich ein eigenthümlich säuerlicher Geruch. Die der Applicationsstelle anliegenden Darmschlingen zeigen eine grau-bräunliche Verfärbung. Die Oberfläche der Gedärme zeigt stark saure Reaction. In der Peritonealhöhle mässig viel dunkles Exsudat. Die Intestina sämmtlich meteoristisch aufgetrieben, ebenso der Magen. In der Blase etwas blutig gefärbter Harn von stark alkalischer Reaction. Die Nieren hyperämisch. Die mikroskopische Untersuchung ergibt, dass zahlreiche Harnkanälchen mit Cylindern angefüllt sind, an denen Blutkörperchen kleben.

4. Versuch.

4. Juli. Einem Kaninchen werden circa 2 C.-Ctm Ameisensäure auf die geschorene Bauchhaut thalergross applicirt. Die Athemzüge werden bald frequenter. Nach einigen Stunden keinerlei auffallende Veränderungen im Befinden des Thieres. Der ausgedrückte Harn hat eine rothbraune Farbe, reagirt stark alkalisch und zeigt bei spectroskopischer Untersuchung die Oxyhämoglobinstreifen.

5. Juli. Dasselbe Thier erhält rechts in die Lendengegend allmählich 3 C.-Ctm. Ameisensäure eingerieben.

Ausser Hautveränderungen ist an diesem Tage und in der Folgezeit nichts an dem Thiere zu bemerken.

Am 9. Juli wird das Kaninchen durch den Nackenschlag getödtet.

Section: Es zeigt sich eine starke Aetzung der Haut. Die Cutis ist in der ganzen Ausdehnung der betreffenden Stelle zerstört. Eine wulstige Oeffnung führt in den Dickdarm. Die Musculatur liegt frei. Aus der beschriebenen Oeffnung entleeren sich Fäcalmassen. Im Innern der Bauchhöhle ist ein grösseres Convolut von Dünn- und Dickdarmschlingen miteinander verklebt durch Exsudationen.

Wir ersehen aus diesen Versuchen, dass auch nach der Application stark ätzender Flüssigkeiten auf die Haut keine Erscheinungen auftreten, welche als Reflexe zu deuten wären, abgesehen vielleicht von den zuweilen keineswegs hochgradigen Schmerzensäusserungen im Momente der Einreibung des Aetzmittels, und doch darf wohl angenommen werden, dass die Einwirkung der von mir gewählten Flüssigkeiten auf die Hautnerven keine geringere war, als die durch Chloroform und Chloral bewirkte. Bei einem Versuche beobachtete ich noch an einem curarisirten Thiere den Blutdruck im Moment der Ameisensäureeinreibung. Auch hier zeigte die Blutdruckcurve nicht die geringste Veränderung. Während durch Salpetersäureeinreibung keine Spur von allgemeinen Wirkungen beobachtet wurde, obwohl

an der Applicationsstelle die Haut bis auf die Musculatur der Bauchwand vollständig durchätzt war und sich nach einigen Tagen nekrotisch abstiess, blieb die cutane Application von Eisessig und Ameisensäure bei Anwendung etwas grösserer Mengen nicht ohne Erscheinungen, welche mit Sicherheit auf die Aufnahme der betreffenden Säuren ins Blut hinwiesen. Das mit Eisessig behandelte Kaninchen starb etwa 12 Stunden nach dem Versuch. Auch nach der Einreibung von 3 C.-Ctm. Ameisensäure sah ich nach 3½ Stunden den Tod eintreten. Für eine allgemeine Säurewirkung spricht namentlich das Auftreten von Hämoglobinurie und Nephritis. Was die localen, durch die Ameisensäure bewirkten Veränderungen anbelangt, so wurde die Haut einige Zeit nach der Einreibung der Ameisensäure auffallend brüchig, so dass sie sich, wie durch einen scharfen Messerschnitt getrennt, genau in der Ausdehnung der Application von der unberührt gebliebenen Umgebung ablöste. In den Gefässen fanden sich auch hier Gerinnsel. Die der betreffenden Stelle der Bauchwand anliegenden Darmschlingen zeigten unverkennbare Spuren einer directen Säureeinwirkung. Die Serosa des Darms war weisslich gefärbt. Die Darmschlingen selbst zeigten eine grau-bräunliche Verfärbung. Bei der vorsichtigen Eröffnung der Bauchhöhle, die selbstverständlich an einer von dem Aetzungsort entfernten Stelle vorgenommen wurde, ergab die Prüfung mit dem Reagenspapier eine sehr stark saure Reaction, welche auf die unmittelbar unter der geätzten Stelle gelegenen Theile der Bauchhöhle beschränkt war. Es folgt hieraus, dass die Ameisensäure durch die Bauchdecken hindurch bis in die Bauchhöhle vorgedrungen war. In einem Versuche, wo auf die Application der Ameisensäure der Tod nicht erfolgt war, hatte sich im Verlauf einiger Tage eine an der Aetzungsstelle mündende Fistel des Dickdarms gebildet. Das Thier befand sich sonst in ganz normalem Zustand. Es wurde getödtet und bei der Section ergab sich, dass die der Bauchwand anliegenden Dickdarmschlingen mit der Bauchwand verlöthet und an einer Stelle perforirt waren. — Der Harn behielt bei allen mit Säuren angestellten Versuchen alkalische Reaction.

Die Ergebnisse der vorstehenden Untersuchungen lassen sich in folgende Sätze zusammenfassen:

1. Die Application von Chloroform auf die Haut von Kaninchen hat keinerlei charakteristische Reflexwirkungen zur Folge. Bisweilen zeigen sich die Erscheinungen resorptiver Chloroformwirkung.

2. Die Application von wasserfreiem Chloral auf die Haut ist stets schon nach kurzer Zeit von den Symptomen der allgemeinen Chloralhydratwirkung gefolgt. Der Beweis der stattgehabten Resorption und Umwandlung in Chloralhydrat kann durch den Nachweis der Urochloralsäure im Harn geführt werden.

3. Die Einreibung von Chloralhydratlösung in die Haut bleibt bei Hunden ohne Wirkung.

4. Bei Aetzungen der Haut mit concentrirten Säuren zeigen sich keine Reflexe vom centralen Nervensystem aus.

5. Der Blutdruck bleibt bei Application sowohl von Chloroform und Chloral, als auch von concentrirten Säuren auf die Haut unverändert.

6. Bei Einreibungen von Chloral und Ameisensäure in die Haut tritt zuweilen Hämoglobinurie und Nephritis auf.

Vorstehende Untersuchungen wurden im pharmakologischen Institut zu Marburg angestellt.

Curriculum vitae.

Ludwig Schulz, Sohn des Provinzial-Aichungsinspector Herrmann Schulz und dessen Ehefrau Josephine, geb. Heinze, evangelischer Confession, wurde am 10. August 1855 zu Schwarzenfels (Kreis Schlüchtern, Provinz Hessen-Nassau) geboren. Seine Schulbildung erhielt er auf dem Königlichen Gymnasium (Lyceum Fridericianum) zu Cassel, welches er Michaelis 1876 mit dem Zeugniss der Reife verliess, um sich dem Studium der Medicin zu widmen. Die Studienzeit brachte derselbe in Marburg zu, wo er im Sommer 1878 das Tentamen physicum bestand. Nachdem er im Winter 1878/79 in Cassel seiner halbjährigen Dienstpflicht genügt hatte, kehrte er nach Marburg zurück, um seine Studien zu vollenden. Im Wintersemester 1881/82 bestand er das medicinische Staatsexamen und das Examen rigorosum und ist zur Zeit einjährig-freiwilliger Arzt im Hessischen Füsilier-Regiment No. 80.

Während seiner Studienzeit besuchte er die Vorlesungen folgender Herren Professoren und Docenten:

Beneke, Boehm, Dohrn, Dunker, Ferber †, Fittica, Frerichs, Gasser, Greeff, O. von Heusinger, Horstmann, Hueter, von Koenen, Külz, Lahs, Lieberkühn, Mannkopff, Melde, Nasse, Roser, Schmidt-Rimpler, Schottelius, Wagener, Wigand, Zinke.

Allen diesen verehrten Lehrern, sowie noch ganz besonders Herrn Professor Dr. Boehm für seine freundliche Unterstützung bei dieser Arbeit, stattet Verfasser an dieser Stelle seinen wärmsten Dank ab.